

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-143507
(43)Date of publication of application : 23.05.2000

(51)Int.CI. A61K 31/165
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 9/107
A61K 9/70
A61P 17/04
A61P 25/02
A61K 47/32

(21)Application number : 10-341125 (71)Applicant : MARUISHI PHARMACEUTICAL CO LTD
(22)Date of filing : 13.11.1998 (72)Inventor : TAMURA TAKASHI
KAWAKAMI URAO
TERATANI YUICHI
YOSHIMURA MASAKAZU
SETO MASAHIKO

(54) EXTERNAL PREPARATION CONTAINING CAPSAICIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain an external preparation that can alleviate the pungent pain in the initial administration of a capsaicin preparation by homogeneously admixing a specific amount of capsaicin, a specific amount of nonionic, amphoteric or cationic surfactant into a medicine carrier.

SOLUTION: (A) Capsaicin in an amount of 0.025–0.2 wt.%, and (B) a nonionic, amphoteric or cationic surfactant in an amount of ≥ 5 wt.%, preferably ≥ 9 wt.% and (C) a medicine carrier for skin application are mixed uniformly so that it may be constituted only with a composition freed from medicines acting on the nervous system, to prepare the objective preparation for external use for treating the pungent pain and itching accompanied by skin diseases and neurological disorders through continuous application. The dosage form of this external preparation is, for example, solution, cream, ointment, gel, strap or the like. The indications of this external preparation is postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, essential pruritus, rhinopathy, oral membrane inflammation, arthritis and the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.11.1998
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 3211027
[Date of registration] 19.07.2001
[Number of appeal against examiner's decision]

[Date of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-143507

(P2000-143507A)

(43)公開日 平成12年5月23日 (2000.5.23)

(51)Int.Cl.⁷
A 61 K 31/165
9/06
9/08
9/107
9/70

識別記号
A 61 K 31/165
3 4 1

F I
A 61 K 31/165
9/06
9/08
9/107
9/70

テーカート(参考)
4 C 0 7 6
H 4 C 2 0 6
M
S
3 4 1

審査請求 有 請求項の数 4 FD (全 8 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平10-341125

(71)出願人 393028036

丸石製薬株式会社

大阪府大阪市中央区伏見町2丁目3番5号

(22)出願日 平成10年11月13日 (1998.11.13)

(72)発明者 田村 隆

大阪府高槻市川西町3丁目11番12号

(72)発明者 川上 宇良雄

三重県名張市赤目町榎610番地の23

(72)発明者 寺谷 祐一

京都府相楽郡木津町兜台1丁目2番8号の
203

(74)代理人 100060368

弁理士 赤岡 迪夫

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 カプサイシン含有外用剤

(57)【要約】

【課題】 初期刺激痛を緩和し、継続投与が可能なカプサイシン含有外用剤を提供する。

【解決手段】 皮膚適用に適する薬物担体中、カプサイシンと、カプサイシンによる初期刺激痛を実質的に緩和するのに有効量の非イオン性、両性または陽イオン性界面活性剤を含んでいる組成物からなる外用剤。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】皮膚適用のための薬物担体と均一に混合された、カプサイシンおよびカプサイシンによる初期刺激痛を実質的に緩和するのに有効量の非イオン性、両性または陽イオン性界面活性剤を含有する組成物からなることを特徴とする皮膚疾患および神経異常に伴う疼痛およびかゆみを処置するための外用剤。

【請求項2】カプサイシンの有効量は前記組成物の重量の0.025%～0.2%である請求項1の外用剤。

【請求項3】界面活性剤の有効量は前記組成物の重量の5%以上である請求項1の外用剤。

【請求項4】液剤、クリーム、軟膏剤、ゲルまたはパッパー剤の剤型である請求項1の外用剤。

【請求項5】適応症として帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、そう痒症、乾癬、群発性頭痛、乳房切断術後痛症候群、鼻症、口膜炎、皮膚アレルギー、排尿反射亢進、血尿症候群の腰痛、頸部痛、断端痛、反射性交感神経性萎縮症、皮膚ガンによる痛み、関節炎を含む請求項1ないし4のいずれかの外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、カプサイシンを有効成分とする外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】トウガラシの辛味成分であるカプサイシンを含む外用剤の初期投与は一過性の赤斑を伴う強い灼熱痛および刺激痛（初期刺激痛）を発現させるが、継続しての投与は一次知覚ニューロンの選択的退化を誘発し、疼痛刺激に対する感受性を低下させる作用がある。この作用を利用してカプサイシンを含む外用剤は、例えば帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、そう痒症、乾癬、群発性頭痛、乳房切断術後痛症候群、鼻症、口膜炎、皮膚アレルギー、排尿反射亢進、血尿症候群の腰痛、頸部痛、断端痛、反射性交感神経性萎縮症、皮膚ガンによる痛み、関節炎等の治療において鎮痛や鎮痒を目的として使用される。Martin Hautkappe et al: Review of the Effectiveness of Capsaicin for Painful Cutaneous Disorders and Neural Dysfunction, Clin J Pain 14: 97-106, 1998 参照。

【0003】ところが患者によっては初期刺激痛における強い刺激痛に耐えることができず、継続投与による鎮痛効果が得られる前に治療を中止しなければならない場合が多く見られる。例えばカプサイシン0.025%含有製剤（ゾストリックス、Gen-Derm社、米国）の場合、帯状疱疹後神経痛患者39例中26例（66.7%）に、また14例中8例（57.1%）に灼熱痛又は刺激痛等が発現し、0.075%含有製剤（Zost-

rix-HP、同上）の場合、帯状疱疹後神経痛患者16例中5例（31.3%）に、また74例中45例（60.8%）に灼熱痛又は刺激痛等が発現したことが報告されている。Peikert A et al: Topical 0.025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course, J Neurol 238: 452-456, 1991; 渡辺昭彦ら: カプサイシン軟膏（ゾストリックス）の帯状疱疹痛および帯状疱疹後神経痛患者に対する治療効果、ペインクリニック 15: 709-713, 1994; Bernstein JE et al: Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia, J Am Acad Dermatol 21: 265-270, 1989; Watson CPN et al: A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia, Clin Ther 15: 510-526, 1993 参照。

【0004】このため、初期投与における灼熱痛および刺激痛（初期刺激痛）を実質的に緩和し、長期投与が可能なカプサイシン含有外用剤の開発が望まれる。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、初期投与におけるカプサイシン製剤の刺激痛は、カプサイシンに対し大過剰のある種の界面活性剤を加えることによって実質的に緩和されることを発見した。この目的のために有効な界面活性剤は、非イオン性、両性および陽イオン性界面活性剤である。その結果皮膚適用のための薬物担体中に、皮膚疾患および神経異常に伴う疼痛およびかゆみの処置に有効量のカプサイシンと、カプサイシンによる初期刺激痛を実質的に緩和するのに有効量の非イオン性、両性または陽イオン性界面活性剤を含有する組成物からなることを特徴とする外用剤を提供する。

【0006】ここでいう「実質的に緩和」とは、50%以上、好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上の患者が初期投与に耐えることができ、継続投与へ移行することができる程度を意味する。このため組成物中の界面活性剤の濃度は5%以上、好ましくは9%以上であることが必要である。

【0007】カプサイシンは、痛みや痒みなどの感覺情報を感受し伝達する細径知覚神経に作用する。カプサイシンの投与直後は細径知覚神経を刺激し、痛みを生ずるが、その後は知覚神経機能を抑制し、鎮痛や鎮痒効果を発揮する。このようにカプサイシンの薬理作用は知覚神経機能の抑制であり、本発明を裏付ける試験として、こ

のカプサイシンの薬理作用すなわち知覚神経刺激および知覚神経機能抑制に対する界面活性剤の影響を検討した。

【0008】試験その1

カプサイシンの知覚神経刺激作用に及ぼす界面活性剤の影響を調べるために以下の試験を行った。エタノール26.4mlにカプサイシン0.1gおよびポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を0、3、9および18gを加え溶解した後、水を加えて100mlとした液を使用した。

【0009】ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を0~18%含む0.1%カプサイシン溶液をそれぞれラット右後肢に塗布した。1時間後、塗布した足を42℃の温湯に浸し、温湯から足を逃避させるまでの時間(秒)を指標とし、知覚神経刺激作用に及ぼすポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油の影響について検討した。ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を含まない0.1%カプサイシン溶液により、熱に対する知覚神経刺激作用が認められた。ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を3%含む溶液によっても若干の逃避時間の短縮が認められたが、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を9%以上含む溶液では逃避時間の短縮は認められなかった(図1)。

【0010】以上の結果より、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を9%以上含有する溶液では、0.1%カプサイシンにより起こる熱に対する知覚神経刺激作用が抑制されることを確認した。

【0011】試験その2

カプサイシンの知覚神経機能抑制作用として、局所処置による刺激作用ならびにその後の化学的な刺激に対する脱感作作用が、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油により影響されるか否かをラットeye-wiping行動(Jancso N et al: Direct

evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin, Br J Pharmac Chemother 31: 138-151, 1967)を指標として検討した。0.1%カプサイシン溶液をラット角膜へ滴下すると、滴下直後より約1分間前足で角膜をwipingする行動を示し、この行動は0、3、9および18%のポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油により影響を受けなかった。0、3、9および18%のポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を含む0.1%カプサイシン溶液の2時間前処置は化学的な刺激剤として用いた0.1%カプサイシンによるeye-wiping行動を有意に減少させた(図2B)。0、3、9および18%のポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を含む溶媒の2時間前処置は0.1%カプサイシンによるwiping行動を抑制しなかった(図2A)。

【0012】以上の結果より、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油は、0.1%カプサイシンにより起こる知覚神経機能抑制作用に影響を及ぼさないことを確認した。

【0013】試験その3

表1に示した10種の液を調製し、カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼす各種界面活性剤の影響について検討した。サンプルは、エタノール26.4ml、カプサイシン0.1g、各種界面活性剤量9又は18gを加え溶解後、水を加えて100mlとした。なお対照としてエタノール26.4mlにカプサイシン0.1gを加え溶解後、水を加えて100mlとした。

【0014】

【表1】

表1 サンプル中に含む界面活性剤の種類

サンプル番号	種類	界面活性剤名
1	非イオン性	ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油
2	非イオン性	モノステアリン酸ポリエチレングリコール(45)
3	非イオン性	ポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル
4	非イオン性	ポロクサマー-235
5	非イオン性	ポリオキシエチレン(7.5)ノニルフェニルエーテル
6	非イオン性	テトラオレイン酸ポリオキシエチレン(60)ソルビット
7	非イオン性	ポリオキシエチレン(10)ヒマシ油
8	陰イオン性	ポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル硫酸ナトリウム
9	両性	ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン
10	陽イオン性	塩化セチルトリメチルアンモニウム

【0015】各種界面活性剤を9%又は18%含む0.1%カプサイシン溶液をラット後肢に塗布した。1時間後、塗布した足を42℃の温湯に浸し、温湯から足を逃避させるまでの時間(秒)を熱に対する痛覚過敏現象の指標とし、知覚神経刺激作用に及ぼす各種界面活性剤の影響を検討した。

【0016】対照液では逃避時間の短縮が認められたが、各種界面活性剤を9%含む溶液(サンプル1~10)では逃避時間の短縮はほとんど認められなかった。(図3)。

【0017】対照液により、熱に対する知覚神経刺激作用が認められた。各種界面活性剤を18%含む溶液ではポリオキシエチレン(2)ラウリルエーテル硫酸ナトリウムを含む溶液(サンプル8)を除いた全ての溶液で逃避時間の短縮は認められなかった。(図4)。

【0018】以上の結果より、界面活性剤を9%以上含有する溶液では0.1%カプサイシンによりおこる熱に対する知覚神経刺激作用が抑制されることを確認した。

【0019】試験その4

カプサイシンの知覚神経機能抑制としてカプサイシンの局所処置による刺激作用ならびにその後の化学的な刺激に対する脱感作作用が、18%濃度の各種界面活性剤により影響されるか否かをラットeye-wiping行動を指標として検討した。ラット角膜へ0.1%カプサイシン溶液を滴下すると滴下直後より約1分間eye-wiping行動を示した。この行動は各種界面活性剤により影響されなかった。18%濃度の各種界面活性剤を含む0.1%カプサイシン溶液の1時間前処置は、化学的な刺激剤として用いた0.1%カプサイシンによるeye-wiping行動を有意に抑制した。この抑制作用は界面活性剤の種類により変化しなかった(図5B)。26.4%のエタノールを含む溶媒によりわずか

なeye-wiping行動が生じ、この行動は18%濃度の界面活性剤により影響されなかった。18%濃度の界面活性剤を含む溶媒の1時間前処置は0.1%カプサイシンによるwiping行動を抑制しなかった(図5A)。

【0020】以上の結果より、界面活性剤を18%含有する溶液では0.1%カプサイシンによる知覚神経機能抑制作用に影響を及ぼさないことを確認した。

【0021】試験その5

通常クリーム製剤として使用される流動パラフィン、カルボキシビニルポリマー、トリエタノールアミン、保存剤として、パラオキシ安息香酸エステル類に界面活性剤としてポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油を18%使用してクリームを製造し、帯状疱疹後神経痛の患者15例を対象に実施した臨床試験において、カプサインクリーム(0.05%又は0.1%カプサイシン含有)は、1日3回4週間連続塗布でそれぞれ66.7%、55.6%の疼痛軽減が認められた。しかも、従来のカプサインクリームで問題となっている灼熱痛や刺激痛等の有害事象による投与中止は1例も認められず、優れた有効性および安全性を示唆するものであった(表2)。

Peikert A et al: Topical 0.025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course, J Neurol 238:452-456, 1991; 渡辺昭彦ら:カプサイン軟膏(ゾストリックス)の帯状疱疹痛および帯状疱疹後神経痛患者に対する治療効果、ペインクリニック15:709-713, 1994; Bernstein JE et al: Topical capsaicin treat-

ment of chronic postherpetic neuralgia, J Am Acad Dermatol 21: 265-270, 1989; Watson CPN et al: A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin

in the treatment of postherpetic neuralgia, Clin Ther 15: 510-526, 1993参照。

【0022】

【表2】

表2 臨床試験における成績

カプサイシン濃度	VAS値による疼痛軽減が認められたもの	灼熱痛・刺激痛による投与中止
0.05%	66.7% (4例／6例)	0% (0例／6例)
0.1%	55.6% (5例／9例)	0% (0例／9例)

【0023】これまで強い初期刺激痛のため、この種の製剤中のカプサイシン濃度は0.075%が限度であった。ところが上の試験から明らかのように、本発明により初期刺激痛なしにこの濃度を0.1%でも使用することが可能となった。

【0024】本発明のカプサイシン外用剤は、液剤、軟膏、クリーム、ゲル、パップ剤などの局所投与にて適した任意の剤型を取ることができる。これらの製剤のつくり方は当業者には周知である。これら製剤は一般に油性成分として流動パラフィンおよびワセリン等の鉛油、ステアリルアルコールおよびセタノール等の高級アルコール並びに動植物油脂、ゲル化剤として、カルボキシビニルポリマーおよび脂肪酸アミン類などを含むであろう。さらに必要に応じ保存剤、香料、着色料などの慣用の添加成分を含むであろう。カプサイシンは冷水には殆ど溶けないが油やアルコールには良く溶ける。そのため製剤はカプサイシンが良く溶ける成分を含んでいることが好ましい。

【0025】各種非イオン性、両性、陽イオン性界面活性剤を使用することができる。その非限定な例を以下に示す。

処方例1 0.1%クリーム

流動パラフィン	17 g
白色ワセリン	5 g
セタノール	4 g
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	18 g
トリエタノールアミン	0.075 g
カーボポール941	0.05 g
カプサイシン	0.1 g
エデト酸ナトリウム	0.1 g
保存剤	適量
精製水	適量

合計

100 g

処方例2 0.1%軟膏

流動パラフィン

20 g

【0026】非イオン性界面活性剤：ポリオキシエチレンヒマシ油例えばポリオキシエチレン(10)ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油例えばポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコール(45)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル例えばポリオキシエチレン(20)オレイルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル例えばポロキサマー235、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル例えばポリオキシエチレン(7.5)ノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル例えばテトラオレイン酸ポリオキシエチレン(60)ソルビットなど。

【0027】両性界面活性剤
酢酸ベタイン例えばラウリルジメチルアミノ酢酸ベタインなど。

【0028】陽イオン性界面活性剤
アルキルアンモニウム塩例えば塩化セチルトリメチルアンモニウムなど。

【0029】以下に代表的な処方例を示す。

白色ワセリン	52 g
セタノール	9.9 g
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	18 g
カプサイシン	0.1 g
合計	100 g
処方例3 0.1%ゲル	
ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油	18 g
カーボポール941	0.5 g
エタノール	22 g
トリエタノールアミン	1.5 g
カプサイシン	0.1 g
精製水	57.9 g
合計	100 g

【図面の簡単な説明】

【図1】0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼすポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油の影響を示すグラフである。

【図2】ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油によるカプサイシンの知覚神経機能抑制作用への影響を示すグラフである。

【図3】0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用

に及ぼす各種界面活性剤(9%)の影響を示すグラフである。

【図4】0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼす各種界面活性剤(18%)の影響を示すグラフである。

【図5】各種界面活性剤のカプサイシンの知覚神経機能抑制作用への影響を示すグラフである。

【図1】

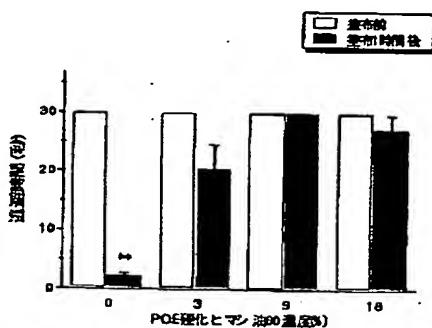


図1 0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼすポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油の影響

** : $p < 0.01$ (t検定)

【図3】

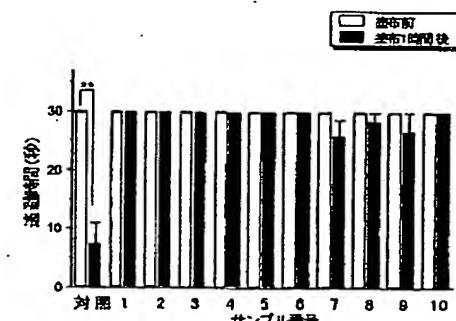
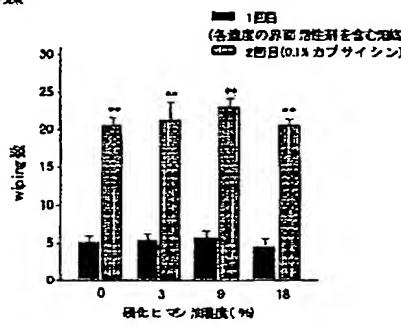


図3 0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼす各種界面活性剤(9%)の影響

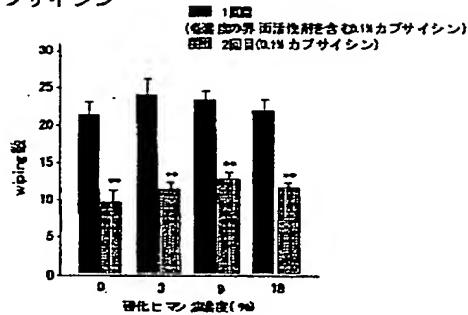
** : $p < 0.01$ (t検定)

【図2】

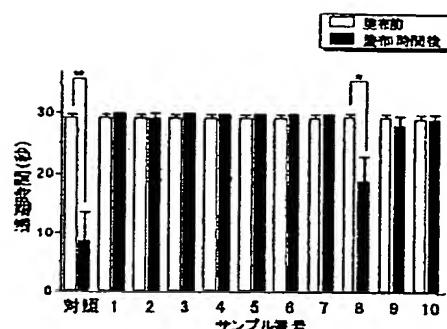
(A) 溶媒



(B) カプサイシン

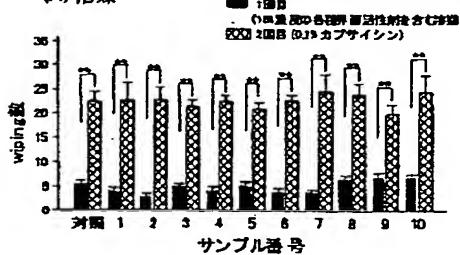
図2 ポリオキシエチレン(GO)硬化ヒマツ油によるカプサイシンの知覚神経機能抑制作用への影響
** : p < 0.01 (t検定)

【図4】

図4 0.1%カプサイシンによる知覚神経刺激作用に及ぼす各種界面活性剤(18%)の影響
* : p < 0.05 (t検定) ** : p < 0.01 (t検定)

【図5】

(A) 溶媒



(B) カプサイシン

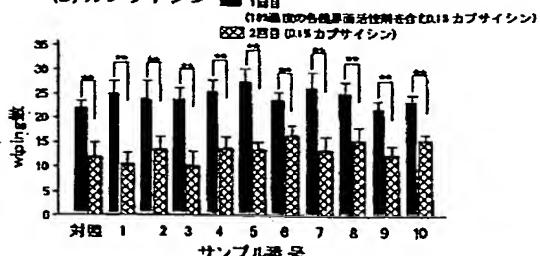


図5 各種界面活性剤によるカプサイシンの知覚神経機能抑制作用への影響

【手続補正書】

【提出日】平成11年10月28日(1999.10.28)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】皮膚適用のための薬物担体と均一に混合された、0.025～0.2重量%のカプサイシンおよび5重量%以上の非イオン性、両性または陽イオン性界面活性剤を含有し、他に神経系に作用する薬物を含有しない組成物からなることを特徴とする継続投与により皮膚

疾患および神経異常に伴う疼痛およびかゆみを処置するための外用剤。

【請求項2】界面活性剤を9重量%以上含有する請求項1の外用剤。

【請求項3】液剤、クリーム、軟膏剤、ゲルまたはパッパー剤の剤型である請求項1の外用剤。

【請求項4】適応症として帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経痛、そう痒症、乾癬、群発性頭痛、乳房切断術後痛症候群、鼻症、口膜炎、皮膚アレルギー、排尿反射亢進、血尿症候群の腰痛、頸部痛、断端痛、反射性交感神経性萎縮症、皮膚ガンによる痛み、関節炎を含む請求項1ないし3のいずれかの外用剤。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ 識別記号
 A 61 P 17/04
 25/02
 A 61 K 47/32

F I テマコード(参考)
 A 61 K 31/00 6 1 7 D
 6 2 5 G
 47/32 H

(72)発明者 吉村 昌和
 大阪府四条畷市清滝中町2番65号
 (72)発明者 濑戸 政彦
 京都府京田辺市花住坂2丁目15番地16

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA72 BB31
 CC01 CC18 DD07 DD08 DD12
 DD13 DD16 DD19 DD34 DD37
 DD50 EE09 FF67
 4C206 AA01 AA02 CA26 MA02 MA05
 MA36 MA48 MA52 MA83 NA06
 ZA08 ZA89